

Revista Brasileira de Nutrição Esportiva

ISSN 1981-9927 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbne.com.br

EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO E SUPLEMENTAÇÃO HMB NO TRATAMENTO DA CAQUEXIA DO CÂNCER

Gabriela Verly Nascimento¹,
Viviane Broilo Storch¹,
Francisco Navarro²

RESUMO

Introdução: A síndrome da caquexia é uma complicação frequente no paciente portador de uma neoplasia maligna em estado avançado e é uma das maiores causas de morte. **Objetivo:** Diante de diversas estratégias existentes, propomos nesta revisão analisar efeitos do treinamento resistido e suplementação de HMB como proposta de subterfúgio da caquexia causada pela perda involuntária de peso desencadeada por desequilíbrio metabólico no portador de tumor caracterizado por hipermetabolismo. **Revisão de Literatura:** A perturbação fisiológica desencadeada por uma sessão de treinamento resistido eleva as taxas de síntese proteica no tecido muscular esquelético induzindo a ganhos significativos de massa magra e evitando a proteólise. O que encontramos nesta revisão sugere que o HMB pode inibir a via da ubiquitina-proteassoma proteolíticas responsável pela degradação de proteínas intracelulares específicas e pode inibir vias de sinalização com participação da proteína quinase C-alfa e diminuir a concentração citoplasmática do fator nuclear - kappa B livre. **Conclusão:** Diante de diversas estratégias existentes, propomos nesta revisão um olhar diferenciado ao que se propõem a um paciente com câncer, no sentido de usar o treinamento resistido e a ingestão de HMB como uma terapia coadjuvante, a fim de restabelecer a busca pela qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Câncer; Caquexia; Suplementação HMB; Treinamento de força.

ABSTRACT

Effect of HMB supplementation and resistance training in the treatment of cancer cachexia

Introduction: The syndrome of cachexia is a frequent complication in patients with a malignancy in an advanced state and is a major cause of death. **Objective:** Given several existing strategies, we propose in this review to analyze effects of resistance training and supplementation of HMB as proposed subterfuge cachexia caused by unintentional weight loss triggered by metabolic imbalance in patients with tumors characterized by hypermetabolism. **Literature Review:** The physiological disturbances triggered by a session of resistance training increases the rates of protein synthesis in skeletal muscle tissue leading to significant gains in lean body mass and preventing proteolysis. What we find in this review suggests that HMB may inhibit the pathway of ubiquitin-proteasome proteolytic degradation of proteins responsible for and can inhibit specific intracellular signaling pathways involving protein kinase C-alpha and decrease the concentration of cytoplasmic nuclear factor - kappa B free. **Conclusion:** In view of various existing strategies in this review we propose a different view to what they propose to a cancer patient, to use the resistance training and eating a hmb as adjuvant therapy in order to restore the search for quality of life the patient.

Key words: Cancer, Cachexia, HMB supplementation, Strength training.

E-mail:
gabrielaverly.ef@hotmail.com
vivibroilo@hotmail.com

Endereço para correspondência:
Rua Genebra 706 / 204
Nova Suíça - Belo Horizonte - MG
CEP: 30401-022

1-Programa de Pós-graduação Lato-sensu da UGF especialização em Fisiologia do Exercício: Prescrição do Exercício
2-Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

INTRODUÇÃO

Caquexia no câncer

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo.

Estima-se uma tendência ao aumento de incidência do Câncer para o Brasil, no ano de 2010, 375.420 casos novos de câncer, à exceção dos tumores de pele não melanoma. As neoplasias malignas são a segunda causa de morte na população, representando quase 17% dos óbitos de causa conhecida, notificados em 2007 no Sistema de Informações sobre Mortalidade (Fonte INCA, 2010).

O tratamento do câncer envolve várias fases e diferentes objetivos, podendo ser curativo, paliativo ou de suporte (Barbosa e colaboradores, 2004).

As causas do câncer são variadas, e foram descobertas a partir de observações realizadas em estudos epidemiológicos, capazes de identificar aspectos comuns no histórico de indivíduos portadores da doença, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando ambas inter-relacionadas. As causas externas relacionam-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural, exemplos de fatores relacionados são dieta, fumo, contato com substâncias tóxicas, consumo de álcool, infecção por diferentes patógenos, contato com radiação e poluição ambiental.

As causas internas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas, estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Esses fatores causais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas nas células normais.

O processo pelo qual ocorre o aparecimento de uma célula cancerosa ainda é desconhecido, mas a maioria das teorias utiliza dois processos básicos, o primeiro consiste na alteração do material genético celular, sendo o segundo caracterizado pela divisão da célula alterada e transmissão do seu material genético para as células filhas. Caracteriza-se por mutações somáticas ocorridas em uma única célula, provocando alterações em seu padrão de expressão

gênica ou diretamente na sequência de DNA, e que somados levam ao descontrole do ciclo celular (Pessini, 2007).

Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas. Por outro lado, um tumor benigno significa simplesmente uma massa localizada de células que se multiplicam vagarosamente e se assemelham ao seu tecido original, raramente constituindo um risco de vida.

O processo tumoral envolve os estágios de iniciação, promoção, progressão e disseminação, a substituição progressiva de células normais por células alteradas em seu material genético, contraposto a lenta mortalidade das células cancerosas resulta no crescimento da massa tumoral, segundo Weinberg (1996). O deslocamento desta massa através da circulação é chamado de metástase, ou seja, as células dessa massa propagam-se através da circulação e migram para outros locais do organismo para formar novas colônias de células cancerosas.

Segundo Calabrese (1990), o sistema imunológico apresenta um papel fundamental na defesa contra o câncer, devido a sua capacidade de reconhecer fatores estranhos ao organismo. Ele é constituído por um sistema de células distribuídas numa rede complexa de órgãos, como o fígado, o baço, os gânglios linfáticos, o timo e a medula óssea, e circulando na corrente sanguínea.

Esses órgãos são denominados órgãos linfóides e estão relacionados com o crescimento, o desenvolvimento e a distribuição das células especializadas na defesa do corpo. Uma dessas células, os linfócitos, atacam as células do corpo infectadas por vírus oncogênicos (capazes de causar câncer) ou as células em transformação maligna, bem como de secretar substâncias chamadas de linfocinas. As linfocinas regulam o crescimento e o amadurecimento de outras células e do próprio sistema imune.

Substratos fundamentais para o sistema imunológico são a glicose e glutamina, suas concentrações se mantêm elevadas no processo de catabolismo, no entanto no processo da doença, as células tumorais competem com o organismo pelo consumo desses substratos, enfraquecendo o sistema

imunológico. Somado a isto, tumores captam aminoácidos liberados pelo músculo prejudicando o fornecimento de substratos para a produção hepática de glicose (gliconeogênese).

Nas alterações do câncer relacionadas com a resposta de células do sistema imunológico está o fato de estas secretarem mediadores (citocinas) que contribuem para a modificação do metabolismo do hospedeiro, como algumas interleucinas, linfotóxica, gama interferon e fator de necrose tumoral (TNF) que são liberadas em resposta ao tumor, parecem estar envolvidas no estabelecimento da caquexia (Aggarwal e colaboradores, 1984; Aggarwal, Moffat e Harkins, 1984; Dinarello, 1984; Nathan e colaboradores citados por Bacurau e Costa Rosa, 1997). Estas citocinas podem ser produzidas pelo tumor ou pelos tecidos do hospedeiro.

Nunes e colaboradores (2007) afirma que a caquexia é um estado debilitante onde ocorre a perda involuntária de peso desencadeada por desequilíbrio metabólico no portador de tumor caracterizado por hipermetabolismo. O termo deriva do grego, "kakos" que significa mal, "hexis" que significa condição do corpo. As possíveis causas de seu aparecimento podem ser por consequência da ingestão diminuída de alimentos, por alterações no metabolismo intermediário do indivíduo, por consumo excessivo de nutrientes pelo tecido tumoral ou o somatório desses fatores.

Body (1999) cita que a diferença mais importante entre desnutrição e caquexia do câncer é a preferência por mobilização de gordura poupando o músculo esquelético na desnutrição, enquanto na caquexia há igual mobilização de gordura e tecido muscular.

De acordo com Argilés e colaboradores (1999), caquexia é o termo utilizado para denominar o estado caótico, caracterizado por um conjunto de aspectos e sintomas em até dois terços de indivíduos que morrem de câncer. Dentre estes estão anorexia, astenia, perda de peso, saciedade prematura, anemia e alteração de metabolismo de macronutrientes.

No metabolismo de carboidratos, há um aumento da concentração de lactato circulante (acidemia láctica), alteração na tolerância a glicose, gliconeogênese hepática e renal, alteradas e elevação da atividade do Ciclo de Cori (Burt e colaboradores, 1981; Cori

e Cori, 1925; Holroyde e colaboradores 1977; Holroyde e Reichard, 1986; Waterhouse citados por Bacurau e Costa Rosa, 1997).

O ácido láctico, então formado, é convertido em glicose no fígado do hospedeiro na tentativa de manutenção da glicemia. Assim, o tumor torna-se o maior consumidor de glicose, enquanto o portador é estimulado a fabricá-la. Este mecanismo conhecido como ciclo de Cori, encontra-se aumentado e pode representar um prejuízo energético de 300 Kcal/dia para o portador de tumor (Eden, 1984).

No metabolismo proteico, acontece acentuada proteólise muscular, inclusive liberação de alanina e glutamina para produção de glicose no fígado e nos rins, os aminoácidos liberados a partir da musculatura esquelética podem ser usados pelo tumor no seu processo de crescimento (Holroyde e colaboradores, 1977; Lundholm e colaboradores citados por Bacurau e Costa Rosa, 1997).

No metabolismo lipídico, ocorrem hiperlipidemia, depleção estoques de triacilglicerol (Devereaux e colaboradores, 1984; Popp, Wagner e Brito citados por Bacurau e Costa Rosa, 1997).

Na circulação de hormônios, destaca-se principalmente a diminuição da concentração de insulina, o que contribui para a ação adequada de outros hormônios. Em ratos, a concentração plasmática de hormônios catabólicos como glicocorticóides, catecolaminas e glucagon apresenta-se aumentadas (Seelaender e colaboradores, 1996; Tracey e colaboradores citados por Bacurau e Costa Rosa, 1997).

Para avaliar o paciente quanto à caquexia deve-se observar o peso corpóreo como parâmetro nutricional mais utilizado.

Segundo Ferreira (2003) e Inui (2002), variação de 2% em um mês, 3,5% em três meses e 5% em um período de seis meses é aceitável em indivíduos adultos. Qualquer variação, além desses parâmetros, deve ser considerada anormal.

A suspeita da caquexia ocorre diante de uma perda involuntária de 5% em relação ao peso habitual, em um período de seis meses em média. Uma perda de 10% indica depleção severa, e é considerado o parâmetro utilizado para estabelecer o início da síndrome da anorexia-caquexia.

A perda de peso diminui a resposta do paciente ao tratamento quimioterápico e aumenta a toxicidade da droga no organismo. Além do peso, a prega cutânea de tríceps (PCT), a circunferência muscular do braço (CMB), o perímetro de pulso e o índice de massa corpórea (IMC) são outras medidas antropométricas utilizadas.

Os testes laboratoriais mais comuns na avaliação são a dosagem plasmática de transferrina, proteína transportadora de retinol, e creatinina urinária, embora tenham valor limitado em pacientes com câncer, ante o aspecto crônico da desnutrição. A albumina sérica é, então, o parâmetro mais utilizado, frente ao baixo custo e a alta acurácia (na ausência de disfunção hepática e/ou renal), seguida da pré-albumina e dos linfócitos. (Pacheco, 2006).

Intervenções que preservem a massa muscular, como treinamento e suporte nutricional adequado, têm implicações clínicas importantes quanto à relação da melhora do prognóstico e qualidade de vida dos pacientes. Este estudo visa analisar as possibilidades de empregar o treinamento resistido e a suplementação de HMB como uma terapia coadjuvante a fim de diminuir o quadro de caquexia comum em pacientes com câncer, propondo de restabelecer parâmetros fisiológicos e autonomia do paciente.

MATERIAIS E MÉTODOS

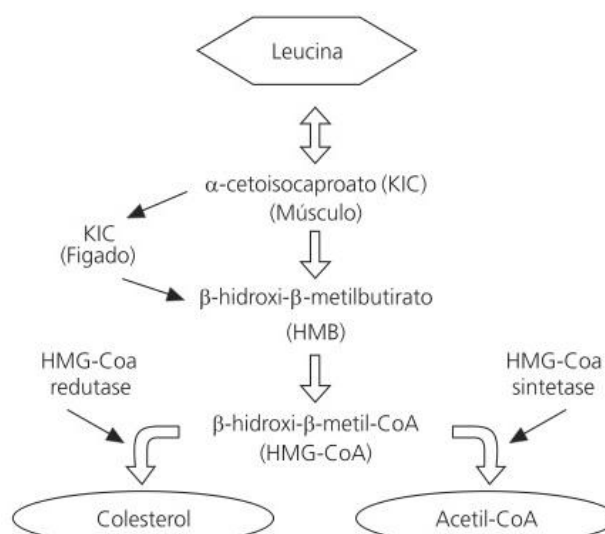
Esse trabalho consiste em um levantamento bibliográfico de trabalhos científicos, em consulta a livros, artigos de periódicos nacionais e internacionais via Internet para obtenção das informações relativas ao tema estudado (SciELO, jornal de Oncologia Clínica, American Psychosomatic Society, Oncology Journal for cancer, Elsevier, Pubmed, Biomed Central, Nutritionandmetabolism.com, Fundação do câncer.br, Oncoguia).

Metabolismo e suplementação do HMB

Alguns estudos em animais mostraram que o HMB (Beta-Hidroxi-beta-metilbutirato) é formado no fígado a partir do alfa ceto isocaproato (KIC), que é um subproduto do metabolismo da Leucina (Nunes, 2005).

No citosol dos hepatócitos e das células musculares, o HMB é primeiro convertido em b-hidroxi-b-metilglutaril coenzima A (HMG-coA) e segue dois caminhos distintos. No primeiro ocorre a ação da enzima HMG-coA redutase, a qual converte HMG-coA em colesterol. No segundo, ocorre a ação HMG-coA sintetase que converte HMG-coA em Acetil coA, que é um substrato para geração de energia.

Figura 1 - Visão geral do metabolismo de HMB a partir Leucina e alfa-cetoisocaproato (KIC) em humanos. Adaptado de Nissen, S.L.; Abumrad, N.N. Nutritional role of the leucine metabolite beta-hidroxy-beta methylbutyrate (HMB)



(J.Nutr.Biochem 1997; Vol. 8. Núm.6. p. 300-311. 1997, com permissão de Elsevier.)

As células musculares quando estressadas ou danificadas não são capazes de produzir quantidades suficientes de HMG-coA, comprometendo a síntese de colesterol adequada para as funções celulares, desta forma o HMB poderia fornecer a quantidade necessária de HMG-coA para a síntese de colesterol e a subsequente reparação de membrana durante um período de estresse muscular aumentado.

Em Slater e Jenkins citado em Meirelles e Álvares (2008), há especulações de que o HMB possa regular o metabolismo proteico, por desempenhar efeito sobre receptores celulares de cortisol, testosterona, hormônio de crescimento, fator crescimento semelhante a insulina (IGF-1) e insulina, ou pela modulação de enzimas responsáveis por catabolismo muscular.

No estudo de Nissen e colaboradores (1996), mostrou redução de 20% na eliminação 3 metil-histidina, importante marcador de dano muscular, na urina de indivíduos submetidos a suplementação com HMB, realizando treinamento contra resistido quando comparados com os que não foram suplementados, como no estudo Knitter (2000) que reafirmou que o HMB pode evitar o aumento da concentração sérica de marcadores de lesão muscular decorrente do exercício de endurance.

Barber e colaboradores (2002), demonstrou o HMB ser capaz de prevenir a excessiva proteólise durante o estresse metabólico.

O aminoácido de cadeia ramificada leucina, possui a habilidade de estimular, independentemente, a síntese proteica in vitro. A leucina regula o turnover proteico por mecanismos que não envolvem somente sua participação como precursor para síntese proteica e sua participação ocorre de maneira independente a qualquer alteração no quadro hormonal, mas o mecanismo pelo qual esse aminoácido altera o turnover proteico ainda não está bem descrito. Entretanto, quando inibidores da transaminação da leucina que não afetam seu efeito estimulatório sobre a síntese proteica são adicionados ao meio, acontece a inibição do efeito anticatabólico, sugerindo fortemente que o efeito da leucina sobre a degradação proteica é mediado por algum metabólito. O candidato a promotor deste efeito é o beta-hidroxi-metilbutirato

(HMB) ao lado do alfa-ceto-isocaproato (Mitch e Clark, 1984).

Depois que a leucina é metabolizada a KIC, é metabolizado em isovaleryl-CoA pela enzima desidrogenase nas mitocôndrias, ou em beta-hidroxi-beta-metilbutirato (HMB) no citosol, pela enzima dioxigenase (Nissen, 1992).

A maioria das KIC é convertida em isovaleryl-CoA redutase, enquanto que em condições normais, cerca 5% da oxidação da leucina acontece via KIC-dioxigenase e convertida em HMB.

Uma pessoa precisaria consumir 60 gramas de leucina para a obtenção de 3 g de HMB, que é a dose mais frequentemente administrada nos estudos. Estudos também indicam que o HMB pode reduzir a perda muscular em caquéticos doenças cancerosas (Baxter, 2006).

No estudo Barber e colaboradores (2002), 32 pacientes em estágio IV de câncer avançado dividido em grupo controle (14 pacientes) e suplementado (18 pacientes) foram suplementados com HMB, arginina e glutamina, e os principais resultados foram na mudança de massa livre de gordura.

Os pacientes suplementados com HMB -3g / Arginina -14g / Glutamina - 14g ganhou $0,95 \pm 0,66$ kg de massa corporal em 4 semanas, enquanto o grupo controle perdeu $0,26 \pm 0,78$ kg durante o mesmo período de tempo. Este ganho foi o resultado de um aumento significativo na massa magra do grupo suplementado HMB / Arginina / Glutamina ($1,12 \pm 0,68$ kg), enquanto que os sujeitos do grupo controle perderam em Kg $1,34 \pm 0,78$ de massa magra ($P = 0,02$).

No estudo Kuczera (2007), a massa tumoral de ratos no grupo não exercitado e suplementado, embora tenha esboçado uma redução, não foi significativa ($p > 0,05$) quando comparada ao grupo controle, o exercício associado com a suplementação significativamente o tamanho do tumor ($p > 0,05$) em relação ao controle, mas não tiveram efeito aditivo.

No estudo de Smith (2005), a suplementação somente de HMB, ou associada com ácido eicosapentaenóico (EPA), em ratos com tumor MAC 16, mostrou o aumento da síntese proteica e diminuição da degradação, ao produzir baixa regulação na expressão da atividade proteolítica da via proteossoma-ubiquitina, sendo esta via a mais

importante de degradação protéica em condições catabólicas como acidose metabólica, trauma, caquexia induzida pelo câncer.

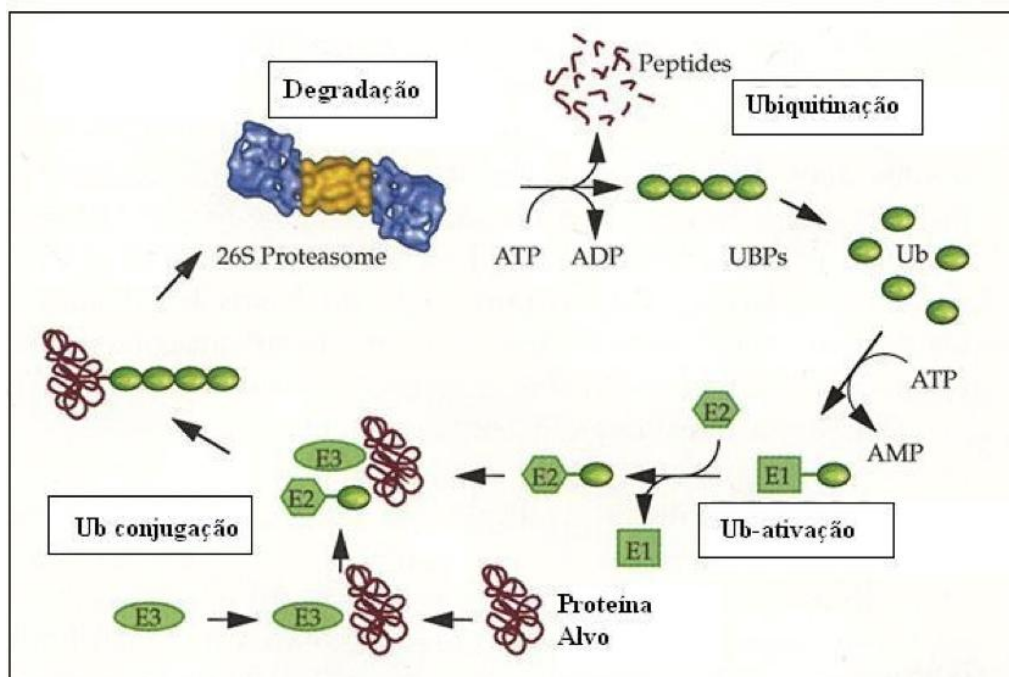
O efeito de o HMB frear a perda muscular em pacientes caquéticos parece vir da sua habilidade em diminuir a atividade de sistema proteolítico ubiquitina-proteossoma ATP dependente, ocasionando diminuição da proteólise.

Smith e colaboradores (2005) demonstraram, em experimentos in vitro, que o HMB tem a capacidade de diminuir a expressão de genes do sistema ubiquitina proteossoma ATP-dependente induzida por fatores proteolíticos em miotúbulos de roedores, o que acarretou em decréscimo da proteólise muscular. Resposta esta que também foi observada em estudo posterior ex vivo, preservando a massa muscular de camundongos caquéticos suplementados com doses maiores que 0,125g/kg de HMB10.

São três as vias responsáveis pelo catabolismo das proteínas no músculo esquelético: sistema lisossomal, o qual é responsável, predominantemente, pela quebra de proteínas extracelulares, como os receptores de membrana; sistema citosólico, ativado pelo cálcio independente de ATP, o qual pode representar papel importante na destruição tecidual, na necrose e na autólise; sistema ubiquitina proteossoma ATP-dependente, o qual se acredita ser o responsável pela quebra do conjunto de proteínas intracelulares no músculo esquelético.

Este último é responsável pela degradação de proteínas musculares em situações de estresse fisiológico. Nesse sistema, proteínas são marcadas para degradação pela ligação com a ubiquitina, o que requer a atividade de três enzimas. A proteína poliubiquitinada é, então, degradada em um complexo, formado por multi-subunidades, denominado proteossoma 26S.

Figura 2 - Sistema Proteossoma ubiquitina-ATP dependente. As proteínas são marcadas para degradação pela ligação com a ubiquitina. A proteína poliubiquitinada é então degradada em um complexo formado por multisubunidades, o proteossoma 26S, e liberada deste complexo em forma de oligopeptídeos



Esse complexo é formado por três porções, duas denominadas 19S nas extremidades e uma central, conhecida como

20S. O proteossoma libera pequenos oligopeptídeos contendo de seis a nove resíduos de aminoácidos, que são

rapidamente degradados a aminoácidos pelas peptidases citosólicas.

Inibindo a expressão de uma única subunidade do proteossoma, o número de proteossomas fica diminuído, bem como a atividade proteolítica e a degradação protéica.

Ligado a isto, em Smith (2004), o HMB parece ter efeito redutor sobre a degradação protéica $\text{I}\kappa\text{B}-\alpha$, que acontece pela via ubiquitina-proteossoma, estimulada pela PIF (fator indutor da proteólise).

A suplementação com HMB em situações especiais de hipercatabolismo, ou em indivíduos idosos, parece produzir efeitos significativos que podem, potencialmente, servir de estratégia terapêutica, paralela a outras terapias, visando à manutenção da massa isenta de gordura dos indivíduos e melhora do prognóstico.

Estudos adicionais devem ser planejados com o objetivo de averiguar a relação entre os efeitos da suplementação com HMB sobre a massa magra e variáveis ligadas ao quadro clínico do indivíduo ou a sua qualidade de vida (Nunes e Fernandes 2008).

Treinamento resistido contra caquexia

Devido à preocupação com a recorrente perda de massa muscular em pacientes com câncer, chamada de caquexia, profissionais da saúde buscam recursos para amenizar essa situação e proporcionar qualidade de vida a esses indivíduos.

Uma das características apresentadas pelos portadores de caquexia é a perda de massa magra relacionada à perda de tecido muscular esquelético (Dworzak e colaboradores, 1998).

Durante o tratamento, pacientes com câncer apresentam, frequentemente, prolongada inatividade física devido aos efeitos colaterais das terapias utilizadas (MacVicar e Winningham, 1986) fato que agrava o estado de perda de massa muscular.

A hipertrofia muscular ocorre devido principalmente à sobrecarga tensional e metabólica: sobrecarga tensional, ocorrida principalmente ao treinamento com cargas elevadas, causa a hipertrofia miofibrilar devido ao aumento do conteúdo de proteínas contráteis nas miofibrilas, que proporciona o aumento no número e tamanho das miofibrilas; sobrecarga metabólica que causa a hipertrofia sarcoplasmática (aumento de creatina fosfato, glicogênio e água que ocorre devido ao tempo

prolongado de contração), o que sugere repetições elevadas e/ou intervalos curtos. Então a hipertrofia máxima será atingida quando se equilibrar peso elevado, repetições altas e intervalos curtos a fim de proporcionar simultaneamente ou alternadamente dentro do processo de periodização do treinamento a sobrecarga tensional e metabólica (Fleck e Kraemer, 1997; Platonov e Bulatova, 1998; Guedes, 1997; Poliquin, 1991).

Alunos/pacientes em processo de tratamento do câncer poderão praticar exercícios físicos regulares e com acompanhamento de um profissional de educação física a partir da autorização do seu médico que deverá analisar as possibilidades dependendo do grau de tratamento.

A perturbação fisiológica desencadeada por uma sessão de treinamento de força eleva as taxas de síntese proteica no tecido muscular esquelético (Farrell e colaboradores, 1999) e pode induzir ganhos significativos de força e massa magra nos indivíduos que o praticam (Kadi, 2000; Baracos, 2001).

O processo de hipertrofia está relacionado diretamente à síntese de componentes celulares, particularmente dos filamentos proteicos que constituem os elementos contráteis. Sabe-se que a intensidade na síntese das proteínas contráteis musculares é muito maior durante o desenvolvimento da hipertrofia do que a intensidade de sua degradação, levando progressivamente a um número maior de filamentos tanto de actina como de miosina nas miofibrilas. Além do espessamento das miofibrilas da célula, novos sarcômeros são formados pela síntese proteica acelerada e, correspondentes reduções no fracionamento protéico. Aumentos significativos são observados também nas reservas locais de ATP, fosfocreatina e glicogênio. Além disso, o tecido conjuntivo que envolve as fibras musculares sofre aumento em resposta o treinamento, o que de forma discreta, também colabora com a hipertrofia (Bompa, 1998; Gentil, 2006; Maughan, 2000; Mcardle, 2003).

Na musculação, tanto os ganhos neurais quanto os hipertróficos fazem parte dos benefícios do treinamento, o que a torna um excelente exercício para o ganho de força e para o aumento da massa muscular. (Ferreira, 2009).

De modo geral, o estresse mecânico causado pelo exercício intenso ativa a expressão do RNA mensageiro (RNAm) e consequentemente a síntese proteica muscular. As proteínas, estruturas contráteis do músculo, principalmente actina e miosina, são necessárias para que as fibras musculares produzam mais miofibrilas.

A célula muscular é multinucleada, mas esses núcleos não proliferam, fazendo-se necessária a fusão de núcleos provenientes de outras células com a fibra muscular. As células responsáveis por esta fusão são as células satélites. As células satélites localizam-se entre a lâmina basal e o sarcolema das fibras musculares e possuem o mesmo tamanho de um núcleo da célula muscular. Estas células são células-tronco e desempenham um papel importante na regeneração do músculo. As células satélites possuem um núcleo que pode proliferar em resposta às microlesões causadas pelo exercício intenso no músculo esquelético. Estas microlesões atraem as células satélites que se fundem e dividem o seu núcleo com a fibra muscular, dando o suporte necessário para a síntese de novas proteínas contráteis. Como o número de núcleos novos é maior do que o necessário para preencher o espaço deixado pelas microlesões, a fibra muscular produz um número maior de miofibrilas, resultando na hipertrofia muscular.

O treinamento de força intenso aumenta a síntese proteica, resultando em aumento de proteínas contráteis e hipertrofia muscular. Já o estresse oxidativo, promovido pelo treinamento de endurance, causa um estímulo adverso ao treinamento de força, degradando as proteínas miofibrilares.

Esse tipo de treinamento resulta em aumento da atividade das enzimas oxidativas musculares, elevação no número, tamanho, tipo de mitocôndrias, vascularização e VO₂ máx. Já no treinamento de hipertrofia, anaeróbio, há grande produção de lactato aumento da atividade das enzimas glicolíticas, que são estimuladas entre trinta segundos e um minuto de treino, elevação das proteínas contráteis e produção de força máxima. Há também estímulo na síntese de testosterona, importante hormônio anabólico, além de estimular o hormônio do crescimento (GH), principalmente em situações onde a produção de lactato estiver elevada.

Battaglini e colaboradores (2007) analisou 20 mulheres, grupo controle n = 10, grupo treinado n = 10; Portadores de câncer de mama, designadas para cirurgia e tratamento quimioterápico; Treino de 6 semanas após a cirurgia iniciou-se o treinamento de 21 semanas, 2 x semana, 60 minutos dia. Intensidade 40-60% de 1RM estimada e VO₂max; 6-12 min. esteira, cicloergômetro ou elíptico + alongamento 5-10 min. + 10-15 min. TF; movimento 6s, intervalo de 30s-1min., 3 séries de 6-12 reps, elevação lateral e frontal, supino horizontal, remada unilateral, rosca alternada, tríceps pulley, leg press, cadeira extensora e flexora, panturrilha em pé e abdominais. Concluindo que o treinamento de força induz alterações positivas na composição corporal e força em pacientes c/ câncer de mama durante tratamento.

Herrero e colaboradores (2007), em seu trabalho apresentaram 11 mulheres pós-menopausadas, sobreviventes de câncer de mama (2-5 anos após tratamento), 40-60 anos de idade; Sedentárias, submetidas à remoção de linfonodos, radioterapia e quimioterapia; Massa corporal em Kg: 64 ± 7,3 e IMC: 25,2 ± 3,2. Três períodos de avaliação: antes, após 8 semanas de treinamento e após 8 de destreinamento; Treinamento: 3 x semana, 90 min., dividido em TA e TF; TF: chest press, desenvolvimento, flexão e extensão dos joelhos, leg press, panturrilha, abdominal, extensão lombar, flexão e extensão dos cotovelos e remada unilateral. 4 semanas iniciais: 2 séries (GGM) e 1 série (PGM) de 12-15RM, depois 3 séries GGM e 2 séries PGM de 8-10RM; Aumento de 5-10% na carga quando o indivíduo conseguia fazer as repetições máximas; Descanso entre exercícios: 90-60s no início e depois 60-30s. Posteriormente seguiram-se 8 semanas de destreinamento. Conclusão, indivíduos c/ câncer de mama podem reter alguns dos ganhos obtidos c/ treinamento de força + treinamento aeróbico após 8 semanas de destreinamento.

Mock e colaboradores (2002), avaliou cinquenta e duas mulheres foram recrutadas a partir de cinco ambulatorios do hospital universitário para o estudo-piloto com um desenho experimental. Os sujeitos foram aleatoriamente designados para o programa de caminhada ou cuidado habitual durante a quimioterapia ou radioterapia para câncer de mama. Os sintomas, função física e qualidade

de vida foram medidas em inicial, e, ao final do tratamento. Resultados: As mulheres que se exercitavam pelo menos 90 minutos por semana de 3 dias ou mais relataram sofrimento significativamente menos fadiga e emocional, bem como maior capacidade funcional e qualidade de vida do que as mulheres que eram menos ativas durante o tratamento.

Em seu trabalho com exercício na reabilitação de sobreviventes do câncer da mama, Maruyama (2003) mostrou que com o aumento do número de mulheres que sobreviveram ao câncer da mama, há uma crescente necessidade de atender aos efeitos físicos e emocionais do câncer e seu tratamento como experimentado pelos sobreviventes, aflição psicológica, fadiga, ganho de peso, menopausa precoce e alterações na imagem corporal são algumas das sequelas a longo prazo do câncer de mama.

Exercício físico como tratamento adjuvante pode ajudar a atenuar esses efeitos e, assim, contribuir para a reabilitação de mulheres com câncer de mama.

Nós apresentamos os dados da literatura e de estudos de exercício em pacientes com câncer de mama que apoiam este papel do exercício. Na sequência de uma crítica dos esforços de pesquisa, apresentamos um breve esboço das perguntas que devem ser abordados na avaliação do papel do exercício na reabilitação do câncer.

Ganz e colaboradores (2001) teve como objetivo fazer uma medida de auto-relato da imagem corporal em sobreviventes do câncer de mama, a imagem corporal e Relacionamentos Scale (Birs), foi desenvolvido para atender as atitudes sobre a aparência, saúde, força física, sexualidade, relacionamentos e funcionamento social após o tratamento. Métodos de medida de 32 itens, gerados por consenso entre os especialistas e revisado com base no feedback de grupo focal, foi administrada a 95 participantes do câncer de mama em mulheres duas vezes dentro de 1-2 semanas.

Teste re-teste, consistência interna e validade da medida foram avaliados utilizando técnicas de construção padrão de escala. A estrutura da medida proposta foi avaliada utilizando análise fatorial exploratória. Associações dos fatores resultantes e outras variáveis foram avaliadas por meio de análises

de grupos extremos. Resultados encontrados foram: a Birs tinha confiabilidade teste-reteste e consistência interna satisfatória, eixos principais revelaram três fatores: saúde e força, as barreiras sociais, e aparência e sexualidade.

Correlações das sub-escalas, com medidas padronizadas de constructos relacionados foram significativos e na direção prevista. Análises de grupos extremos sugeriram associação entre menor atividade física e maior comprometimento dos fatores 1 e 3, o estado pré-menopausa com diagnóstico de primeiro e maior comprometimento no fator 2, e menor idade na época da administração de pesquisa e maior comprometimento no fator 3.

Concluiu-se que a escala proposta mostrou satisfatória confiabilidade e consistência interna. A análise fatorial revelou três sub-escalas com o item de conteúdo coerente e associações diferencial com as medidas do nível de atividade, estado menstrual e idade. As relações observadas com outras medidas de apoio validade convergente e divergente. Os resultados sugerem que a escala é útil para aplicações clínicas e de pesquisa.

Desde que se reconheceu a necessidade de sobrevida e qualidade de vida de pacientes com câncer, estudos são realizados em busca de bons resultados e medidas a serem tomadas a fim de contribuir com melhoras consideráveis como principais objetivos do tratamento do câncer.

O exercício tem influência positiva no organismo portador de tumor devido a um aumento do gasto energético. O gasto excessivo de energia dificultaria o desenvolvimento e crescimento tumoral uma vez que o organismo ao consumir mais substratos apresentaria uma vantagem contra o tumor na competição por nutrientes.

CONCLUSÃO

Os autores observaram que exercícios físicos trazem efeitos benéficos para síntese proteica, revertendo à diminuição na concentração plasmática dos hormônios anabólicos e promovendo a redução da concentração de cortisol.

Dessa forma conclui-se que a atividade física é capaz de conservar a massa muscular, apesar da presença do tumor em

constante competição com o organismo por nutrientes. Este mecanismo seria interessante se considerarmos que dos pacientes portadores de câncer grande parte morrem devido à caquexia.

O HMB é efetivo na manutenção da massa magra evitando mecanismos de degradação protéica devido à perda de peso induzida pelo câncer. Este efeito foi comprovado pela ação do HMB via PKC também, intervindo na proliferação das células tumorais, reduzindo a taxa de crescimento tumoral e os sintomas da caquexia.

A prática de atividade física causou o mesmo fenômeno observado pela suplementação com HMB, sendo que uma das hipóteses seria que, durante a atividade física, vários radicais livres são produzidos, os quais poderiam levar a morte das células tumorais e o gasto excessivo de energia dificultaria o desenvolvimento e crescimento tumoral uma vez que o organismo ao consumir mais substratos apresentaria uma vantagem contra o tumor na competição por nutrientes.

O treinamento e o HMB, quando isolados, têm a capacidade de reduzir a taxa de crescimento tumoral e caquexia, levantando a hipótese de que a combinação de ambos poderia ter efeito aditivo ou mesmo potencializador sobre a inibição do crescimento tumoral e caquexia. Portanto conclui-se que a suplementação com HMB e o exercício de força, sem efeitos aditivos e principalmente quando associados, têm efeito anti-tumoral, sendo de importante contribuição para a recuperação de indivíduos portadores da caquexia oncológica.

Diante de diversas estratégias existentes, concluímos nesta revisão ao que se propõem a um paciente com câncer ser possível e útil empregar o treinamento resistido e a ingestão de HMB como mais uma terapia contra a caquexia, restabelecendo a qualidade de vida do paciente, melhorando parâmetros fisiológicos, de auto-imagem, estruturais, sociais e psicológicos.

REFERÊNCIAS

- 1- Al-Majid, S. e McCarthy, D.O. Cancer-induced fatigue and skeletal muscle wasting: The role of exercise. *Biolog. Res. Nurs.* 2001.
- 2- Álvares, T.S., Meirelles C. M. Efeitos da suplementação de B hidroxil metil butirato sobre a força e a hipertrofia. *Revista de Nutrição*, Campinas, 2008.
- 3- Andersen, J.L., Schjerling, P. And Saltin, B. Muscle, genes and athletic performance. *Sci. Am.* 2000.
- 4- Argilés, J.M. e colaboradores. Tumor growth and nitrogen metabolism in host. *Int. J. Oncol.* 1999.
- 5- Bacurau, R.F.P. e colaboradores. Efeitos do Exercício sobre a Incidência e Desenvolvimento do Câncer. *Rev. Paul. Educação Física*, São Paulo, Vol. 11. Núm.2. p 142-147. 1997.
- 6- Baracos, V.E. Management of muscle wasting in cancer-associated cachexia. *Cancer*. 2001.
- 7- Barber A., May P.E. D'Olimpio J.T., Hourihane A., Abumrad N.N. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg.* 2002.
- 8- Barbosa J.A.G, Freitas M.I.F, Correia M.I.T.D. Terapia nutricional no paciente com câncer: a percepção do paciente. In: Waitzberg DL. *Dieta, nutrição e câncer*. São Paulo. Atheneu. 2004.
- 9- Battaglini C. The effects of an individualized exercise intervalation on body composition in breast cancer patients undergoing treatment, 2007.
- 10- Baxter, J.H.; Mukerji, P.; Voss, A.C.; Tisdale, M.J.; Wheeler, K.B. Attenuating Protein Degradation and Enhancing Protein Synthesis in Skeletal Muscle in Stressed Animal Model Systems. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2006.
- 11- Body JJ. The syndrome of anorexia-cachexia. *Curr Opin Oncol.* 1999.
- 12- Bruera, E. Anorexia, cachexia and nutrition. *Br Med.* 1997.

Revista Brasileira de Nutrição Esportiva

ISSN 1981-9927 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbne.com.br

- 13- Bucci, M.; Vinagre, E.C.; Campos, G.E.R.; Curi, R.; Curi, T. C. P. Efeitos do treinamento concomitante hipertrofia e endurance no músculo esquelético. 2008.
- 14- Calabrese, L.H. Exercise, immunity, cancer, and infection. In: Bouchard, C.; Shepard, R.J.; Stephens, T.; Sutton, J.R.; McPherson, B.D., eds. Exercise, fitness, and health: a consensus of current knowledge. Champaign Human Kinetics, 1990.
- 15- Courneya, K. S. Exercise in Cancer Survivors: An Overview of Research. Med. Sci. Sports Exerc., 2003.
- 16- Dimeo, F.C.; Rumberger, B.G.; Keul, J. Aerobic exercise as a therapy for cancer fatigue. Med Sci. Sports Exerc. 1998.
- 17- Dworzak, F.; e colaboradores. Effects of cachexia due to cancer on whole body and skeletal muscle protein turnover. 1998.
- 18- Eden, E.; e colaboradores. Glucose flux in relation to energy expenditure in malnourished patients with and without cancer during periods of fasting and feeding. Cancer Res. 1984.
- 19- Evans, W.J.; Roubenoff, R.; Hevitz, A. Exercise and the treatment of wasting: aging and human immunodeficiency virus infection. Semin Oncol. 1998.
- 20- Fernandes, L.C.; e colaboradores. Improvement of cancer cachexia and inhibition of tumour growth by insulin administration in rats. Cancer Ther. Control. 1991.
- 21- Ferreira, A.C.D.; Acineto, R. R.; Nogueira, F. R. S.; Silva, A. S.; Musculação: aspectos fisiológicos, neurais, metodológicos e nutricionais. 2009.
- 22- Fleck, S.J.; Kraemer, W.J. Fundamentos do Treinamento de Força Muscular. 2ª edição. Porto Alegre. Artmed. 1999.
- 23- Friedenreich, C.M.; Courneya, K.S. Exercise as rehabilitation for cancer patients. Clin. J. Sport Med. 1996.
- 24- Ganz, P. A.; Desmond K.A.; Leedham B.; Rowland J.H.; Meyerowitz B. E. and Belin T. R. The Body Image and Relationships Scale: Development and Validation of a Measure of Body Image in Female Breast Cancer Survivors. 2007.
- 25- Guedes, D. P. Personal training na musculação. Rio de Janeiro, NP, 1997.
- 26- Hollander, D.B.; Durand, R.J.; Trynicki, J.L.; Larock, D.; Castracane, V.D.; Hebert, E.P.; Kraemer, R.R. Pain, and Physiological Adjustment to Concentric and Eccentric Contractions. 2003.
- 27- Kadi, F. Adaptation of human skeletal muscle to training and anabolic steroids. Acta Physiol. 2000.
- 28- Knitter A.E.; Panton L.; Rathmacher J.A.; Petersen A.; Sharp R. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on muscle damage after a prolonged run. J Appl Physiol. 2000.
- 29- Kraemer, W.J.; Patton, J.F.; Gordon, S.E.; Harman, E.A.; Deschenes, M.R.; Reynolds, K.; Newton, R.U.; Triplett, N.T.; Dziados, J.E. Compatibility of high intensity strength and endurance training on hormonal and skeletal muscle adaptations. J. Appl. Physiol. 1995.
- 30- Kuczerka, D. Suplementação crônica da dieta com beta hidroxi metil butirato (HMB) e treinamento contra-resistido reduzem a taxa crescimento do tumor de Walker 256. Dissertação Mestrado Universidade Federal do Paraná, 2007.
- 31- Macvicar, M.; Winningham, M.L. Promoting the functional capacity of cancer patients. Cancer Bull. Vol.38. p.235-239. 1986.
- 32- Maruyama, B. M.; Pinto, N. C. Exercise in the rehabilitation of breast cancer survivors. 2007.
- 33- Mitch, W.E.; Clark, A.S. Specificity of the effects of leucine and its metabolites on protein degradation in skeletal muscle. Biochem J 1984.

Revista Brasileira de Nutrição Esportiva

ISSN 1981-9927 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbne.com.br

- 34- Mock, V.; Pickett, M.; Ropka, M. E.; Lin, E. M.; Stewart, K. J.; Rhodes, V. A.; McDaniel, R.; Grimm, P.M.; Krumm, S.; McCorkle, R. Fatigue and Quality of Life Outcomes of Exercise During Cancer Treatment. 2002.
- 35- Nissen, S.; Sharp, R.L.; Panton, L.; Vukovich, M.; Trappe, S.; Fuller, J.C. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation in humans is safe and may decrease cardiovascular risk factors. J Nutr. 2000.
- 36- Nissen, S.; Sharp, R.; Ray, M.; Rathmacher, J.A.; Rice, D.; Fuller, J.C.; Connelly, A.S.; Abumrad, N. Effect of leucine metabolite beta hydroxy-beta-methylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. J. Appl. Physiol. 1996.
- 37- Nissen, S.L.; Abumrad, N.N. Nutritional role of the leucine metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (hmb). Nutr. biochem. 1997.
- 38- Nunes, E. A.; Fernandes, L. C. Atualizações sobre beta-hidroxi-metilbutirato: suplementação e efeitos sobre o catabolismo de proteínas Rev. Nutr., Campinas. 2008.
- 39- Nunes, E. A. Efeito do treinamento de saltos e da suplementação com β -hidroxi- β -metilbutirato (hmb) sobre o crescimento tumoral, β caquexia e parâmetros imunitários de ratos portadores do tumor de walker . 2005.
- 40- Nunes, E. A.; Navarro, F.; Bacurau, R.F.P.; Pontes Junior, F.L.P.; Fernandes, L.C. Mecanismos Potenciais pelos quais o treinamento de força pode afetar a caquexia em pacientes com câncer. Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício, São Paulo, v.1, n.1, p.1-17, 2007.
- 41- Pacheco, M. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. Revista brasileira de cancerologia, 2006.
- 42- Pedersen, B.K.; Bruunsgaard, H.; Ostrowski, K.; Krabbe, K.; Hansen, H.; Krzykowski, K.; Toft, A.; Sondergaard, S.R.; Petersen, E.; Ibfelt, T.; Schjerling, P. Cytokines in aging and exercise. Int. J. SportsMed. 2000.
- 43- Pessini, C. Efeitos da associação de exercício físico e suplementação com α -hidroxi- α -metilbutirato (hmb) sobre crescimento tumoral e caquexia em ratos portadores de tumor, Dissertação mestrado, 2007.
- 44- Plata, Salaman, C.R. Anorexia during acute and chronic disease. Nutrition. Vol. 12. p.67-78, 1996.
- 45- Smith, H. J.; Mukerji, P.; Tisdale M. J. Attenuation of Proteasome-Induced proteolysis in skeletal muscle by β -Hydroxy- β -methylbutyrate in cancer-induced muscle loss. Cancer, 2005.
- 46- Van Kovering M.; Nissen S.L. Oxidation of leucine and α -ketoisocaproate to β -hydroxy- β -methylbutyrate in vivo. Am J Physiol Endocrinol Metab. 1992.
- 47- Wilson, G.J.; Wilson J.M.; Manninen A.H. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on exercise performance and body composition across varying levels of age, sex, and training experience: A review. Nutrition & Metabolism. 2008.
- 48- Zatsiorsky, V. M. Ciência e prática do treinamento de força. São Paulo, Phorte, 1999.

Recebido para publicação em 12/02/2011
Aceito em 20/08/2011